

(+)-8 -Phenylsulfonyl-des-AB-cholestaneをける VitaminD3全合成

著者	黒部 博
号	151
発行年	1984
URL	http://hdl.handle.net/10097/15577

氏 名 (本籍)	くろ べ ひろし 黒 部 博
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 151 号
学位授与年月日	昭和 60 年 3 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
研究科専門課程	東北大学大学院薬学研究科 (博士課程) 薬学専攻
学 位 論 文 題 目	(+)-8 α -Phenylsulfonyl-des-AB- cholestane を経る Vitamin D ₃ の全合成

(主 査)

論文審査委員 教授 福 本 圭一郎 教授 高 野 誠 一

教授 金 子 主 税

論文 内 容 要 旨

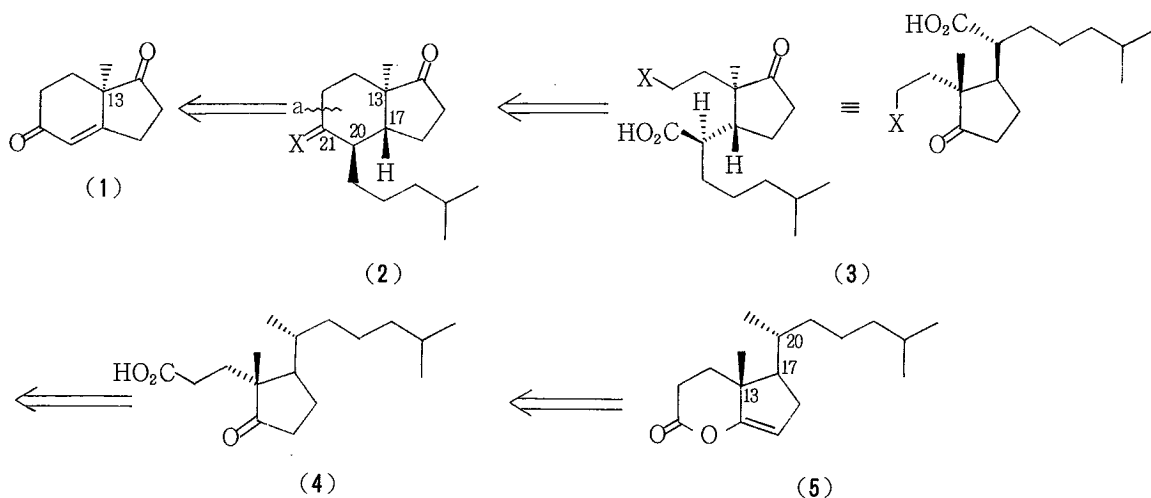
近年, vitamin Dの代謝経路の解明と活性型 vitamin D₃の発見により, vitamin Dに関する研究がにわかに活発となり多くの分野で研究が進められている。

有機合成の分野においても同様であり, vitamin D関連化合物の合成が盛んに行われ, なかでも vitamin D合成の重要中間体としての cholesterol 誘導体の側鎖に関心が持たれ, その立体選択的導入について多く研究がなされている。また, cholesterol誘導体の合成中間体としての des-AB-cholestane 誘導体の合成についても多く検討されており, CD環を立体選択的に構築し, かつ側鎖が立体選択的に導入されている。著者は, それら従来とは別に, C, D環を構築し, かつ側鎖を立体選択的に導入する方法を開発し, その方法を用いて vitamin D₃の合成を行うことを検討した。

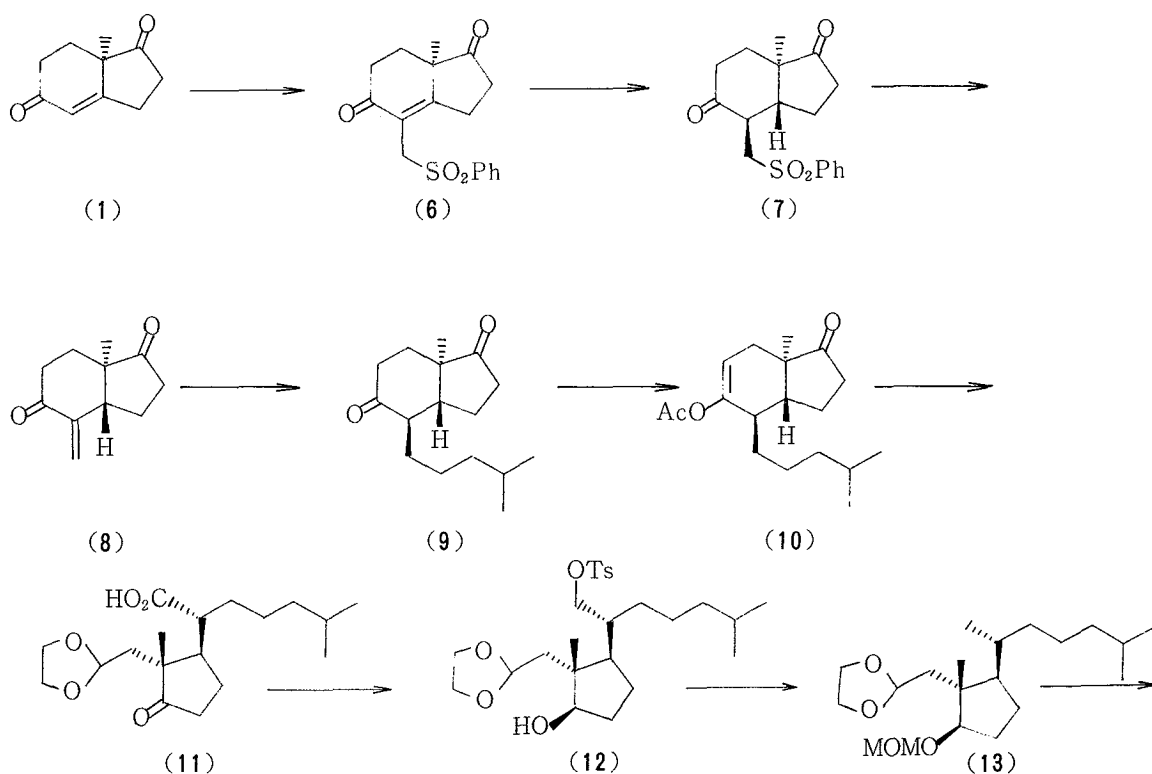
1) (+)-Des-AB-8-oxa-cholest-14-en-9-one の立体選択的合成

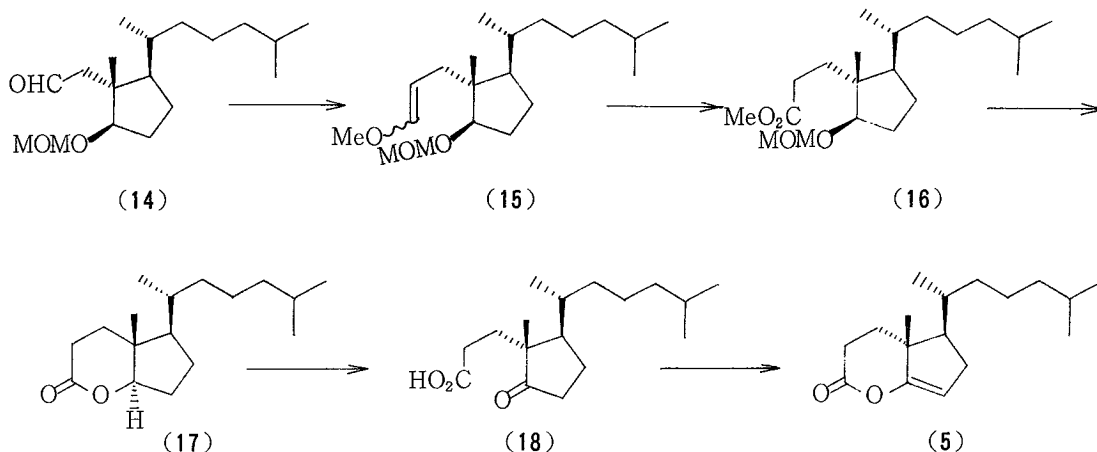
C, D環の構築と側鎖の立体選択的導入法を開発し, その方法を確立する目的で (+)-des-AB-8-oxa-cholest-14-en-9-one の合成について検討した。

この合成にあたり以下のような合成ルートを企画した。すなわち, 光学活性体として絶対配置が明らかで, かつ, 合成が容易である indanedione (1) を出発原料として, (2) 型の化合物の合成が可能であるならば, (2) はこの合成に必要なキラル中心13, 17, 20位(ステロイドのナンバリングに準じる)をすべて満足していることになる。この(2)が有する立体化学を利用して, aで示した部分で炭素-炭素結合を酸化的に開裂し(3)へと導き, 続いて,(3)にC₁単位を導入して(4)へと変換することにより(5)を合成するものである。



以上のような考察を基に実際の合成に着手した。すなわち, indanedione (1) より 2 行程で sulfone (6) へと変換し, (6) の接触還元により trans-hydrindane (7) へと導いた後, enone (8) を経てアルキル化を利用し (9) を合成した、次に (9) より (14) への酸化的炭素-炭素結合の開裂を以下のようにして検討した。まず, (9) のアセチル化により acetate (10) へと導き, これをオゾン酸化等に付すことにより, keto acid (11) へと誘導した後, LAH還元, トシル化することにより (12) を合成した。続いて, (12) は水酸基の保護, 再度の LAH還元に付し (13) へと導いた後, 酸触媒による加水分解で aldehyde (14) とすることができた。さらに, (14) へのC₁単位導入とそれに続く分子内閉環反応を次のように行った。まず, (14) の Wittig 反応によりC₁単位を導入し enol ether (15) とし, これを酸化することにより ester (16) とした後, ラクトン化を行い lactone (17) を得た。(17) をさらに加水分解, 続いて酸化を行うことにより keto acid (18) とした後, ラクトン化により目的とする (5) を合成することに成功した。以上のように著者は, cholesterol のC, D環の構築を含む側鎖の立体選択的導入法を開発し, あわせて光学活性な des-AB-8-oxa-cholest-14-en-9-one (5) を効率よく合成することに成功した。

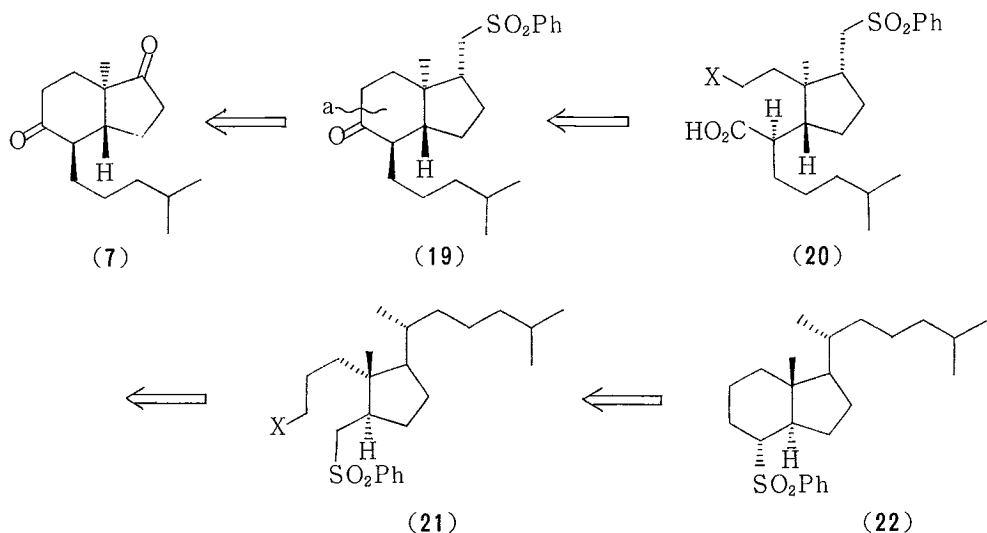




2) (+)-8 α -Phenylsulfonyl-des-AB-cholestane (22) の立体選択的合成

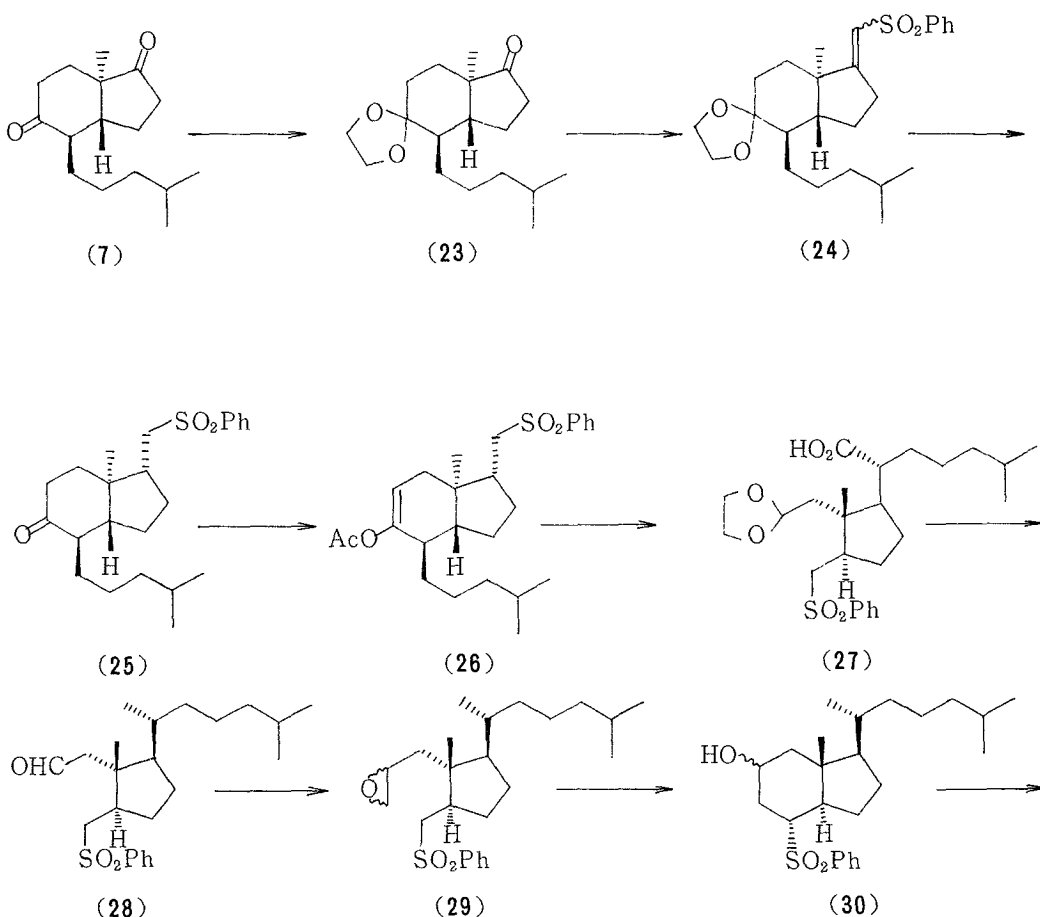
上述したように著者は, cholesterol のC, D環の構築を含む側鎖の立体選択的導入法の開発に成功したので, 次に本法の拡張と vitamin D₃の合成のために (+)-8 α -phenylsulfonyl-des-AB-cholestane (22) の合成を検討した。(22)は, vitamin D₃の直接的合成に対し重要な中間体でありGrundmann's ketone より有用な化合物であると考えられる。しかしながら, (22)の合成は困難であり, いまだにその簡易合成がなされていない。このような観点から, 著者は(22)の簡易合成について検討した。

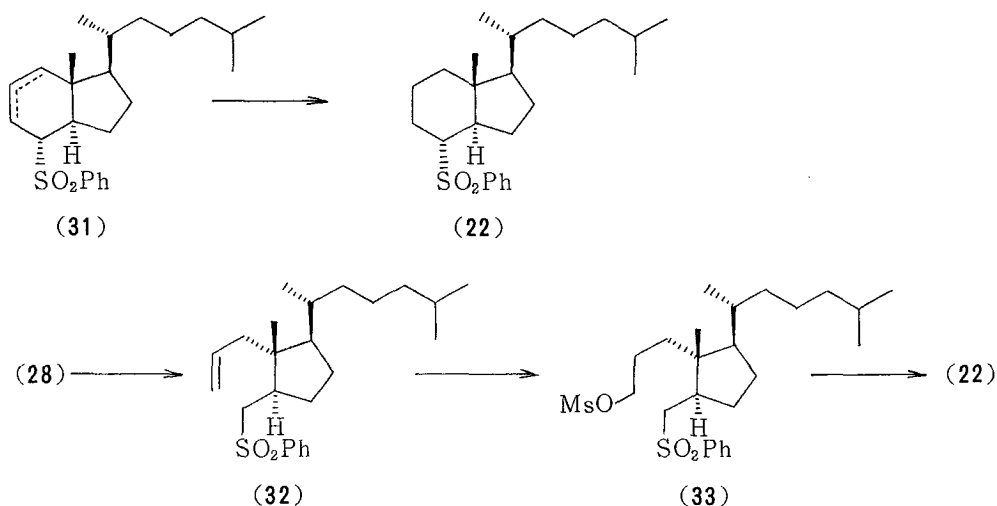
(22)の合成にあたり, さきの方法を利用し次のような合成ルートを企画した。すなわち, diketone (7)を出発物質とし, これより要求される13, 14, 17, 20位のキラル中心をすべて満足した(19)へと導き, さらに(19)の酸化的開裂により(20)へと誘導し, これにC₁単位を導入し(21)へと変換した後, その分子内閉環反応により目的とする(22)を合成しようとするものである。



以上の考察を基に次の実験に着手した。まず, diketone (7) のケタール化により (23) へと誘導し, (23) より 2 行程で (24) とした後, 酸触媒による接触還元で (25) を合成した。次に, (25) のアセチル化で acetate (26) へと導き, (26) のオゾン酸化等により (27) へと誘導した後, これより 4 行程で aldehyde (28) へと変換した。次に (28) の C_1 単位導入とこれに続く分子内閉環反応について以下のように検討した。すなわち, aldehyde (28) をエポキシ化し (29) とし, これの分子内閉環反応により (30) へと導き, (30) のメシル化, 続いて脱メシル化により (31) とした後, (31) の接触還元により目的とした (22) を合成した。しかしながら, (28) のエポキシ化が低収率であること, また (29) の分子内閉環反応の際の位置選択性が乏しいことのために別途による (22) の合成を検討した。

すなわち, さきに得られた aldehyde (28) を Peterson 反応に付し (32) へと導き, (32) のハイドロボレーション, 続いて水酸基のメシル化により (33) へと誘導した後, (33) の閉環反応で目的とする (22) を収率よく合成することに成功した。

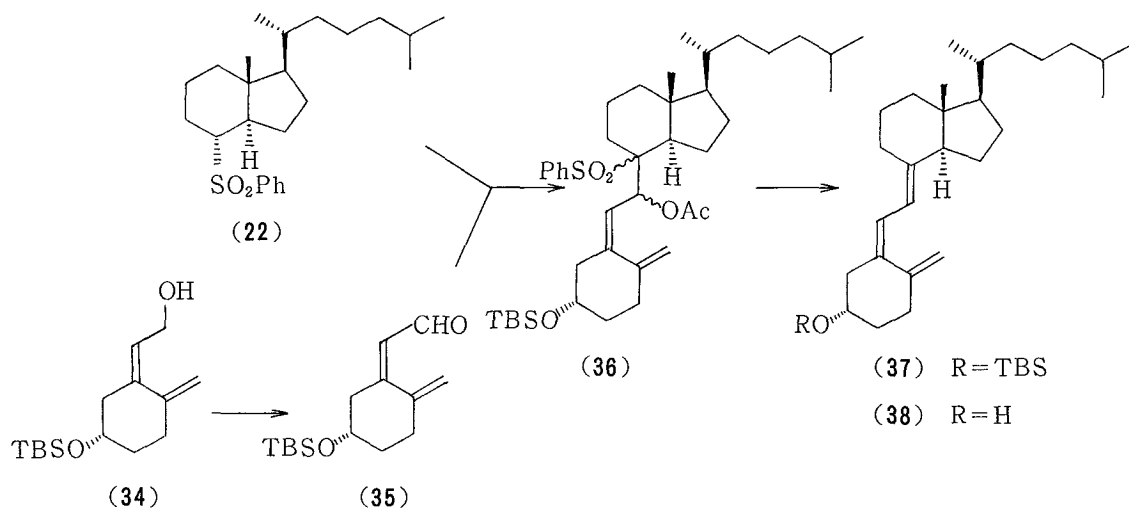




3) Vitamin D_3 の全合成

前述のように、著者は (+)-8 α -phenylsulfonyl-des-AB-cholestane (22) の簡易合成に成功したので、次に (22) より vitamin D_3 の合成について検討した。

まず、sulfone (22) を LDA で処理し、これを allyl alcohol (34) の酸化で得られる aldehyde (35) と縮合反応に付し、続いて acetyl chloride で処理しアセチル化を行い (36) へと導いた。さらに (36) をナトリウムアマルガムで処理し (37) とした後、保護基を除去し、vitamin D_3 (38) の合成に成功した。



以上のように、著者の開発した側鎖の立体選択的導入は、vitamin D_3 の合成にとって有用な方法であることを実証することができた。

審 査 結 果 の 要 旨

近年、活性型 vitamin D₃の発見により vitamin D誘導体の合成がさかんに行われている。その合成は多くの場合Grundmann's ketone を中間体として用いている。しかしGrundmann's ketone の合成には多行程を必要とし、また本化合物は14位で容易に異性化するという欠点をもっている。このためGrundmann's ketone に代る化合物が探求され、中間体としては安定な 8 α -phenylsulfonyl-des-AB-cholestane が開発されている。本論文は上記の事実をふまえ、vitamin D₃の重要中間体である光学活性の 8 α -phenylsulfonyl-des-AB-cholestane の立体選択的合成について検討し、また本化合物を用いる vitamin D₃の全合成について検討したものである。

まず最初に側鎖の立体選択的導入法を確立する目的で光学活性な des-AB-8-oxa-cholest-14-en-9-one の立体選択的合成を検討している。すなわち、容易に合成することができ、かつ絶対配置の明らかである光学活性な hydrindandione を出発原料として用い目的化合物の3個のキラル中心を全て満足している (–)-(3 aR, 4 R, 7 aR)-5-acetoxy-4-(4-methylpentyl)-3 a,4,7,7 a-tetrahydro-7 a-methylindan-1-one へ導いている。さらに本化合物は 5,6 位間で酸化的に炭素-炭素結合を切断し (–)-3-[1(R)-methyl-5(R)-(1(R),5-dimethylhexyl)-2-oxocyclopentyl]-propionic acid へ変換した後、これを再閉環することで目的とした光学活性な des-AB-8-oxa-cholest-14-en-9-one の合成に成功している。

次に、先の合成中間体である (–)-(3 aR, 4 R, 7 aR)-4-(4-methylpentyl)-3 a,4,5,6,7,7 a-hexahydro-7 a-methylindan-1,5-dione を出発原料として用い phenylsulfonylmethyl 基を立体選択的に導入し4位のキラル中心を全て満足する (–)-(1 S,3 aR,4 R,7 aS)-1-phenylsulfonyl-4-(4-methylpentyl)-3 a,4,5,6,7,7 a-hexahydro-7 a-methylindan-5-one を合成し、上記の方法を利用することにより目的とする光学活性の 8 α -phenylsulfonyl-des-AB-cholestane を立体選択的に合成している。さらに本化合物を用い vitamin D₃の全合成を完成している。

以上のごとく側鎖の立体選択的な導入法の開発に成し、vitamin D₃の全合成を完成しているが、本研究は単に vitamin D類の合成に適用しうるのみならず、広く steroid の合成や所謂活性型 vitamin Dの合成にも応用しうる用途をもつものであり、薬学に貢献するところ大きく学位論文として適当と認める。